

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09104

研究課題名（和文）体力測定結果を含む人間ドックデータと骨密度の横断的並びに縦断的関連の検討

研究課題名（英文）Examination of cross-sectional and longitudinal relationships between physical examination data including physical fitness results and bone density

研究代表者

加藤 公則 (Kato, Kiminori)

新潟大学・医歯学総合研究科・特任教授

研究者番号：00303165

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：延べ約9万人の骨密度データを解析。体力測定との横断的解析では、骨密度に独立して関連する因子は性別、年齢、体重、握力、立位前屈、全身反応性のみであった。縦断的解析では、骨密度変化に独立して関連する因子は性別、握力、垂直飛びのみであった。さらに、骨粗鬆症検診者17,000人に対しての「骨粗鬆症検診受検者を対象にした骨折イベントの質問紙調査」を行っており、結果について論文を目指している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症は、特に高齢女性にとっては喫緊の課題である。骨粗鬆症によって易骨折性となっている女性が、日常的に起こりうる転倒等で骨折に至ってしまうと老後のQOLは著しく低下する。この誰にでも起こりうる骨粗鬆症を防止することは、極めて大きな医療政策の柱ともなりうる課題である。今回、得られた結果では、骨密度変化と関連している因子は握力と垂直飛びであり、これらは筋力の指標である。特に、握力はサルコペニアの定義にもなっている重要な指標であり、これらを、生活指導、運動指導の成果の指標として使うことが出来ないかと期待され、その様な意味においても本研究は将来への介入研究の基礎ともなる研究である。

研究成果の概要（英文）：Bone density data of about 90,000 people in total was analyzed. In a cross-sectional analysis with physical fitness measurements, the only factors independently associated with bone density were sex, age, weight, grip strength, standing forward bending, and whole-body reaction time. In a longitudinal analysis, the only factors independently associated with changes in bone density were gender, grip strength, and vertical jump. In addition, we are conducting a “Questionnaire survey on bone fracture events among osteoporosis screening examinees” for 17,000 people with osteoporosis screening, and we are aiming to publish the results.

研究分野：健診・人間ドック学

キーワード：骨粗鬆症 耐糖能低下 体力測定 握力 垂直飛び 立位前屈 全身反応性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症と生活習慣病の関連性は徐々に明らかになりつつあるが、例えば生活習慣病と動脈硬化性疾患のようにシンプルな因果応報的な関連ではない事も事実である。

例えば、肥満においては、その体重による荷重のために骨粗鬆症になりにくい事も知られている¹。しかし、その一方で、当然ながら肥満による高血圧、糖代謝異常、脂質代謝異常は骨代謝に対して負の作用を持つ場合もある事も知られている。肥満においては運動不足もおそらくある事から、一律に肥満と骨粗鬆症を論ずることには無理があると思われる。また、近年、肥満そのものが Vitamin D 欠乏に関連していると言う説²もあり、肥満と骨粗鬆症の関係ははまだ混沌としている。

さらに、最も多くの論文的蓄積のある糖代謝異常と骨粗鬆症の関連においてさえ、まだ不明な点がある。例えば、メタ解析において、非糖尿病患者に比べて、2型糖尿病患者の大腿骨近位部骨折リスクは約 1.4 倍に増加しているという明らかなエビデンスがある³。その一方、境界型あるいは新規に診断された糖尿病患者では、逆に骨折リスクが低いという発表もある^{4,5}。さらに、糖尿病患者では、骨密度が増加しているという報告もあり、その機序としてインスリン抵抗性の介在が示唆されている⁶。骨密度が保たれているにも関わらず、骨折のリスクが高い糖尿病患者の病態には、骨材質の劣化の関与も示唆されているが、肥満と同様に糖尿病と骨粗鬆症の関連においても、まだ多くの謎がある。

高血圧に関しては、糖代謝異常ほど病態の解析は進んでいない。疫学的研究において血圧の上昇に伴う骨密度の低下⁷、高血圧と骨折リスクの有意な関連性⁸などの報告はある。加えて、降圧薬がその病態を修飾している可能性もある。高血圧治療ガイドラインにおいても、サイアザイド系利尿薬は骨粗鬆症に対する積極的適応に指定されている程である。

脂質代謝と骨代謝の関係については、高 LDL-C 血症と骨量低下の関連や骨折リスクとの関連など、いまだ明らかではない。また、インスリン抵抗性と関連している高中性脂肪血症や低 HDL-C 血症に関しても、骨密度との関連は明らかではない。

従って、本研究によって、身体活動レベルや体力測定結果のデータも有する人間ドックのデータと骨密度を併せて解析出来ることから、有益な情報が得られると考える。

参考文献

1. Hernandez JL, Olmos JM and Gonzalez-Macias J. Metabolic syndrome, fractures and gender. *Maturitas*. 2011;68:217-23.
2. Peterson CA, Tosh AK and Belenchia AM. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2014;5:166-89.
3. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2007;18:427-44.
4. de L, II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A and Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005;16:1713-20.
5. Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, Derksen S, Metge C and O'Neil J. Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study. *Bone*. 2007;40:1595-601. Epub 2007 Mar 1.
6. Abrahamsen B, Rohold A, Henriksen JE and Beck-Nielsen H. Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in non-diabetic men. *Diabet Med*. 2000;17:124-9.
7. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM and Cauley JA. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group*. *Lancet*. 1999;354:971-5.
8. Senneryby U, Farahmand B, Ahlbom A, Ljunghall S and Michaelsson K. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int*. 2007;18:1355-62.

2. 研究の目的

骨粗鬆症は高齢者の骨折の主要な要因であり、骨折によって要介護対象者となることが多く、個人の QOL はもちろんのこと日本の医療経済を鑑みても、骨粗鬆症の予防は喫緊の課題である。近年、生活習慣病に基づく骨粗鬆症に注目が集まっているが、まだ未解決な問題も多い。我々は日本初の健診・人間ドック講座を立ち上げ、日本で有数の規模を誇る新潟県労働衛生医学協会のデータベースを長年解析してきた実績がある。この健診機関では、平成 11 年度から年間 6 千人前後、合計約 9 万人に対して DXA 法による骨密度を測定しており、健診・人間ドックのデータ（特に身体活動レベルや体力測定結果）と併せて解析する事で、骨粗鬆症の疫学的病態を明らかにし、政策として重点的に対応すべき骨粗鬆症予備軍を明らかにしたい。

3. 研究の方法

新潟県労働衛生医学協会にあるデータベースでは、平成 11 年より年間約 5 千人の骨密度測定者がおり、平成 26 年度までに合計約 9 万人のデータベースに及んでいる。さらに、人間ドックのデータでは、基礎的な体格・検査データ・タバコ等の生活習慣のデータに加え、身体活動の分

類例の Activity factor、生活活動強度（身体活動レベル） 体力測定を実施している事から、これらのデータと DXA 法（測定部位は上腕部）による骨密度との関連を横断的さらに縦断的に調査、解析する。

[平成 28 年度] データ収集と横断的解析（加藤、児玉）、データ解析の統括的解析（曽根）

対象は

平成 11 年度から 26 年度までの人間ドック受診者のうち骨粗鬆症検査を希望された受診者-年間約 5,000 人

平成 20 年度から 26 年度までの健診受診者にて骨粗鬆症検査を施行された受診者-年間約 2,000 人

合計約 9 万人、骨密度データ

骨密度測定法と骨粗鬆症の定義

橈骨遠位部の二重エネルギー X 線吸収度計(dual energy X ray absorptiometry: DXA 法)を用いて骨密度を測定する。

装置：DTX-200 (OSTEOMETER MEDITECH A/S (デンマーク/オステオメータ社))

定義：YAM(Young Adult Mean)は、骨密度 0.476g/cm² である。

YAM70%未満が骨粗鬆症とされているので、骨密度<0.332g/cm² をもって骨粗鬆症と定義する。

人間ドックのデータでは、以下のデータが得られる

血圧、糖質、脂質等の検査データ

BMI や腹囲などの体格データ

喫煙係数、アルコール摂取量、睡眠時間など生活習慣のアンケート調査

身体活動の評価として

- a) Activity factor: 厚生労働省が示している「日本人の食事摂取基準」の 2005 年版に示されている身体活動の分類
- b) 生活活動強度（身体活動レベル）
- c) 一部の人間ドック受診者は、体力測定（評価項目は、閉眼片足立ち、握力、垂直跳び、全身反応性テスト、立位前屈、仰臥位足上げの 6 項目）を実施している

*但し、住民健診のデータでは、上記の は得られるが、 に関してはデータはなし。

これらのデータと DXA 法（測定部位は橈骨遠位部）による骨密度との関連を横断的に調査する。

[平成 29 年度] データの縦断的解析（加藤、児玉）、データ解析の統括的解析（曽根）

横断的研究を元に、特に関連の深かった因子については、縦断的研究にも着手する。

5 年後の骨密度の変化（値）を独立変数として、横断的研究で関連の深かった項目を中心にこれを従属変数として、多変量解析を行い、骨密度の変化に寄与していた因子を明らかにする。さらに、YIM70%以下を骨粗鬆症発症と定義し、その発症に寄与する因子を、Cox 比例ハザード回帰分析（性別による層別化分析）を用いて明らかにしたい。

[平成 30 年度以降] データの論文投稿（加藤、児玉）、データ解析の統括的解析（曽根）

横断的及び縦断的解析で得られた結果を学会発表し、論文作成に着手する。

さらに、骨粗鬆症検診者 17,000 人に対しての「骨粗鬆症検診受診者を対象にした骨折イベントの質問紙調査(別紙の通り)」を行っており、結果について論文化を目指している。

4. 研究成果

合計約 9 万人の骨密度データの中間解析を以下の学会にて発表した。

1. 第 90 回日本内分泌学会学術総会、演題名:骨密度に影響する身体測定値:人間ドックのデータ解析から、結果:横断 解析では骨密度は身長とは若年男女で無相関、高齢男女でごく弱い相関($R = 0.2$)があった。体重または BMI とは弱い相関($0.3 < R < 0.4$)があったが、いくつかの 因子で補正した骨密度は体重・BMI との相関が弱まった。縦断解析では、身長・体重・BMI と骨密度変化率に有意な相関が無かった。

2. 第 58 回日本人 間ドック学会学術大会、演題名:骨粗鬆症検診と体力測定の関係についての横断的解析-Niigata Wellness Study-、結果:骨密度に独立して関連する因子は性別、年齢、体重、握力、立位前屈、全身反応性のみであった。

3. 第 58 回日本人間ドック学会学術大会、演題名:骨粗鬆症検診と体力測定の関係についての縦断的解析-Niigata Wellness Study- 及び、H29. 11. 18 第 28 回日本臨床スポーツ医学会学術集会、演題名:骨粗鬆症検診と体力測定の関係-人間ドック受診者では握力と垂直飛びが骨密度と関連する-、以上、2 つの学会発表にて、骨密度変化に独立して関連する因子は性別、握力、垂直飛びのみであった事を発表した。

平成 30 年度では、骨粗鬆症検診者に対しての「骨粗鬆症検診受診者を対象にした骨折イベントの質問紙調査」17,000 人に対して、行っており、研究は順調に推移しており、論文化を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Tabeta K, Hosojima M, Nakajima M, Miyauchi S, Miyazawa H, Takahashi N, Matsuda Y, Sugita N, Komatsu Y, Sato K, Ishikawa T, Akiishi K, Yamazaki K, Kato K, Saito A and Yoshie H.	4. 巻 53
2. 論文標題 Increased serum PCSK9, a potential biomarker to screen for periodontitis, and decreased total bilirubin associated with probing depth in a Japanese community survey.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Periodontal Res.	6. 最初と最後の頁 446-456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12533. Epub 2018 Mar 8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sugawa S, Masuda I, Kato K and Yoshimura M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Increased Levels of Cardiac Troponin I in Subjects with Extremely Low B-type Natriuretic Peptide Levels.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 5120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-018-23441-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Fujihara K, Matsubayashi Y, Yamamoto M, Osawa T, Ishizawa M, Kaneko M, Matsunaga S, Kato K, Seida H, Yamanaka N, Kodama S, Sone H	4. 巻 43(6)
2. 論文標題 Impact of body mass index and metabolic phenotypes on coronary artery disease according to glucose tolerance status.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetes Metab.	6. 最初と最後の頁 543-546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabet.2017.08.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okada R, Tsushita K, Wakai K, Ishizaka Y, Kato K, Wada T and Watanabe K.	4. 巻 27
2. 論文標題 Lower risk of progression from prediabetes to diabetes with health checkup with lifestyle education: Japan Ningen Dock study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017;27:	6. 最初と最後の頁 679-687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.numecd.2017.06.004. Epub 2017 Jun 16.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujihara K., Igarashi R., Yamamoto M., Ishizawa M., Matsubayashi Y., Matsunaga S., Kato K., Ito C., Koishi M., Yamanaka N., Kodama S., Sone H.	4. 巻 43
2. 論文標題 Impact of glucose tolerance status on the development of coronary artery disease among working-age men	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetes & Metabolism	6. 最初と最後の頁 261 ~ 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabet.2016.09.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akita Tomoyuki, Tanaka Junko, Satake Masahiro, Lin Yingsong, Wada Takashi, Kato Kiminori, Inoue Manami	4. 巻 in press
2. 論文標題 Meta-regression Analysis of Sex- and Birth Year-Specific Prevalence of HBsAg and Anti-HCV Among Un-diagnosed Japanese: Data From the First-time Blood Donors, Periodical Health Checkup, and the Comprehensive Health Checkup With Lifestyle Education (Ningen Dock)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 ***_***
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Momma H, Sawada SS, Kato K, Gando Y, Kawakami R, Miyachi M, Huang C, Nagatomi R, Tashiro M, Ishizawa M, Kodama S, Iwanaga M, Fujihara K and Sone H.	4. 巻 29
2. 論文標題 Physical Fitness Tests and Type 2 Diabetes Among Japanese: A Longitudinal Study From the Niigata Wellness Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Epidemiol.	6. 最初と最後の頁 139-146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20170280.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima Mayuka, Hosojima Michihiro, Tabeta Koichi, Miyauchi Sayuri, Yamada-Hara Miki, Takahashi Naoki, Miyazawa Haruna, Matsuda-Matsukawa Yumi, Sato Keisuke, Sugita Noriko, Komatsu Yasutaka, Ishikawa Tomomi, Akiishi Kazuhiro, Yamazaki Kazuhisa, Kato Kiminori, Saito Akihiko, Yoshie Hiromasa	4. 巻 2019
2. 論文標題 2-Microglobulin and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, Potential Novel Urine Biomarkers in Periodontitis: A Cross-Sectional Study in Japanese	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Dentistry	6. 最初と最後の頁 1 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/1394678	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujihara Kazuya, Matsubayashi Yasuhiro, Harada Yamada Mayuko, Kitazawa Masaru, Yamamoto Masahiko, Kaneko Masanori, Kodama Satoru, Yahiro Takuya, Tsutsui Ayumu, Kato Kiminori, Sone Hirohito	4. 巻 8
2. 論文標題 Combination of diabetes mellitus and lack of habitual physical activity is a risk factor for functional disability in Japanese	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 e000901 ~ e000901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2019-000901	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Momma Haruki, Kato Kiminori, Sawada Susumu S., Gando Yuko, Kawakami Ryoko, Miyachi Motohiko, Nagatomi Ryoichi, Tashiro Minoru, Matsubayashi Yasuhiro, Kodama Satoru, Iwanaga Midori, Fujihara Kazuya, Sone Hirohito	4. 巻 in press
2. 論文標題 Physical fitness and dyslipidemia among Japanese: a cohort study from the Niigata Wellness Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 ***_***
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20200034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 石澤 正博, 藤原 和哉, 田代 稔, 加藤 公則, 松永 佐澄志, 山田 貴穂, 羽入 修, 曾根 博仁
2. 発表標題 骨密度に影響する身体測定値: 人間ドックのデータ解析から
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤公則、石澤正博、児玉 暁、藤原和哉、小林隆司、田代 稔、佐藤幸示、北川 寛、笹川 力、曾根博仁
2. 発表標題 骨粗鬆症検診と体力測定の関係についての横断的解析 -Niigata Wellness Study-
3. 学会等名 第58回 日本人間ドック学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤公則、石澤正博、児玉 暁、藤原和哉、小林隆司、田代 稔、佐藤幸示、北川 寛、笹川 力、曾根博仁
2. 発表標題 骨粗鬆症検診と体力測定の関係についての縦断的解析 -Niigata Wellness Study-
3. 学会等名 第58回 日本人間ドック学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤公則、上村伯人
2. 発表標題 骨粗鬆症検診と体力測定の関係-人間ドック受診者では握力と垂直飛びが骨密度と関連する-
3. 学会等名 第28回日本臨床スポーツ医学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	曾根 博仁 (Sone Hirohito) (30312846)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	児玉 暁 (Kodama Satoru) (50638781)	新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授 (13101)	